

Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów **a ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego**

The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis and the risk of gastrointestinal side effects

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jednymi z najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej. Oprócz niezaprzeczalnych korzyści u pacjentów z bólem mogą one niestety indukować występowanie działań niepożądanych związanych z hamowaniem syntezy cytoprotekcyjnych prostaglandyn w przewodzie pokarmowym. W skutecznym przeciwdziałaniu powikłaniom ze strony przewodu pokarmowego istotna jest indywidualizacja wyboru leku, jego prawidłowe dawkowanie, a także unikanie niekorzystnych interakcji z innymi lekami stosowanymi przez pacjenta.

Słowa kluczowe

niesteroidowe leki przeciwzapalne, przewód pokarmowy, objawy niepożądane

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most commonly used drugs in clinical practice. In addition to the undeniable benefits to patients with pain, they may also induce side effects associated with inhibiting the synthesis of cytoprotective prostaglandins in the gastrointestinal tract. To effectively counteract gastrointestinal complications, it is important to individualise the choice of drug, ascertain its correct dosage, and avoid adverse interactions with other simultaneously used drugs.

Key words

non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal tract, side effects

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej. Charakteryzują się wysoką skutecznością przeciwzapalną oraz przeciwbólową zarówno w bólu zapalnym, jak i niezapalnym. Wynika to z faktu, że większość z nich oprócz hamowania cyklooksygenazy ma inne własności, w tym ośrodkowe, które czynią z nich efektywne leki przeciwbólowe. W chorobie zwyrodnieniowej stawów (*osteoarthritis* – OA) NLPZ nie powinny być stosowane jako leki pierwszego wyboru, ponieważ ból podstawowy w tej chorobie nie ma charakteru zapalnego, natomiast doskonale sprawdzają się w zaostrzeniach, których jedną z najistotniejszych przyczyn jest zapalna stymulacja nocyceptorów. Niesteroidowe leki przeciwzapalne to grupa leków o różnorodnej budowie chemicznej, a także różnych wskazaniach. Mają one różne profile farmakokinetyczno-farmakodynamiczne, dlatego wybór leku z grupy NLPZ nie może być przypadkowy. Podstawowy mechanizm ich działania jest związany z hamowaniem prostanoidów prozapalnych poprzez inhibicję cyklooksygenazy.

Cyklooksygenaza to enzym biorący udział w przemianie kwasu arachidonowego do nadtlenników, a następnie do prostaglandyn, spośród których liczne wykazują działania prozapalne oraz aktywują nocycepcję. Niestety z powodu zahamowania syntezy PGE₂ następuje spadek przepływu podśluzówkowego w przewodzie pokarmowym oraz produkcji śluzu i wodorowęglanów, a tym samym zwiększenie cytotoksyczności czynników o działaniu drażniącym śluzówkę przewodu pokarmowego (*Helicobacter pylori*), a także zmniejszenie objętości soku żołądkowego, czego efektem jest spadek pH, oraz hamowanie angiogenezy i proliferacji komórek, co upośledza procesy gojenia [1–3]. Dochodzi również do bezpośredniego uszkodzenia błony

śluzowej przez aktywację wolnych rodników oraz mieloperoksydazy.

Najwięcej działań niepożądanych NLPZ związanych jest z przewodem pokarmowym. Szacuje się, że aż 60–70% pacjentów przyjmujących NLPZ skarży się na objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Nie wolno jednak zapominać, że nie wynika to z faktu, że NLPZ są dla przewodu pokarmowego niebezpieczne, ale raczej z niewłaściwego wyboru leku dla konkretnego pacjenta z czynnikami ryzyka, a coraz częściej jest także konsekwencją niekorzystnych interakcji z innymi stosowanymi lekami. Objawy niepożądane i zmiany morfologiczne w trakcie terapii NLPZ dotyczą całego przewodu pokarmowego, chociaż zdecydowanie częściej występują w jego górnym odcinku. Najczęściej obserwowane objawy niepożądane związane z przewodem pokarmowym to dyspepsja (ból w nadbrzuszu, poposiłkowe przedłużające się uczucie pełności), utrata apetytu, odbijania, bóle brzucha o różnym charakterze, nudności i wymioty, nasilenie objawów choroby refluksowej przełyku i zaburzenia rytmu wypróżnień: biegunki, zaparcia, wzdęcia, uczucie parcia na stolec. Nieco rzadszym, ale niebezpiecznym powikłaniem są krwawienia z przewodu pokarmowego (zarówno z części górnej, jak i dolnej). W tabeli 1 zebrano leki, których stosowanie jednocześnie z NLPZ może zwiększać ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego [1–3].

Najpoważniejszymi powikłaniami przy stosowaniu NLPZ są krwawienia z przewodu pokarmowego, zwłaszcza z górnego odcinka. Zawsze wiążą się one z zagrożeniem życia, a w przypadku ich wystąpienia śmiertelność nadal przekracza 10%. Wykazano, że podczas stosowania koksylów i diklofenaku ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest ok. 2-, 3-krotnie mniejsze niż podczas stosowania indometacyny czy naproksenu. Generalnie większym ryzykiem uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego charakteryzują się leki silniej hamujące COX-1 i mające dłuższy obwodowy okres półtrwania, co przekłada się na czas inhibicji produkcji protekcyjnych prostaglandyn. W tabeli 2 zebrano obwodowe okresy półtrwania najczęściej stosowanych NLPZ. Warto przypomnieć, że obwodowych okresów półtrwania leków z grupy NLPZ nie wolno utożsamiać z ich czasem działania przeciwbólowego [1, 3].

O ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego podczas stosowania NLPZ decydują także cechy pacjenta, które należy uwzględnić podczas wybo-

Tabela 1. Leki zwiększające ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne systemowo

- glikokortykosteroidy – najmniejsze ryzyko w przypadku stosowania deksametazonu
- bifosfoniany – podczas ich stosowania nie można podawać inhibitorów pompy protonowej, gdyż leki te wtedy się nie wchłaniają
- mukolityki – z wyjątkiem erdoisteiny, która jest aktywowana po wchłonięciu
- sole potasu
- tetracykliny
- sole żelaza

ru leku i podczas szacowania ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego. Warto także przeanalizować pod tym kątem stosowaną farmakoterapię (tab. 3) [1, 3].

Nowe dane dotyczące bezpieczeństwa gastroenterologicznego NLPZ przyniosły wyniki badania SOS (*Safety Of non – Steroidal anti-inflammatory drugs*), które zostało sfinansowane przez Unię Europejską. Przeprowadzono metaanalizę 28 badań, z której można wysnuć wniosek, że najniższe ryzyko (*relative risk* – RR) wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego jest charakterystyczne dla aceklofenaku (RR = 1,4), celekoksytu (RR = 1,5) oraz ibuprofenu (RR = 1,8); średnie dla diklofenaku (RR = 3,3), meloksykamu (RR = 3,9), nimesulidu (RR = 3,8) oraz ketoprofenu (RR = 3,9); a najwyższe

Tabela 2. Obwodowe okresy półtrwania najczęściej stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Nazwa leku	Obwodowy okres półtrwania (godz.)
deksketoprofen	1,65
diklofenak	2
ibuprofen	2
ketoprofen	2
lornoksykam	3–4
nimesulid	3,2–4,5
aceklofenak	4
celekoksyt	12
naproksen	12–15
meloksykam	20–22
etorykoksyt	22
nabumeton	24

Tabela 3. Najistotniejsze czynniki ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

Czynnik ryzyka zwiększający prawdopodobieństwo krwawienia z przewodu pokarmowego	Możliwości modyfikacji czynników ryzyka
płeć męska	u mężczyzn większa konglomeracja czynników ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego przez leki
wiek powyżej 70 lat	należy unikać NLPZ z długim „obwodowym” okresem półtrwania z uwagi na upośledzenie czynników gastroprotektynnych
choroby przewodu pokarmowego	NLPZ mogą zaostrzać przebieg chorób zarówno górnego, jak i dolnego odcinka przewodu pokarmowego; w przypadku doodbytniczego stosowania NLPZ zwiększa się ryzyko krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego
powikłana choroba wrzodowa w wywiadzie	w razie konieczności stosowania NLPZ i braku innych opcji terapeutycznych należy wybierać leki o wysokim profilu bezpieczeństwa w stosunku do górnego odcinka przewodu pokarmowego
palenie papierosów, spożywanie alkoholu	palenie papierosów może niekorzystnie wpływać na profil farmakokinetyczny NLPZ
postać farmaceutyczna NLPZ	preferowane są leki o szybkim wchłanianiu z przewodu pokarmowego, np. granulaty, niektóre zawierają dodatkowo trometamol, co umożliwia stosowanie na pusty żołądek, np. deksketoprofen; należy unikać form o przedłużonym uwalnianiu z uwagi na dłuższy kontakt z błoną śluzową, wzrost ryzyka wystąpienia enteropatii; nie zaleca się stosowania NLPZ drogą doodbytniczą i domięśniową z uwagi na długi okres latencji działania przeciwbólowego
stosowanie leków antycholinergiczných	leki te poprzez aktywność dyspulsyjną mogą przedłużać kontakt NLPZ z błoną śluzową przewodu pokarmowego; NLPZ – z wyjątkiem nabumetonu – to słabe kwasy i mogą indukować zjawisko „pułapki jonowej”
stosowanie spironolaktonu	w przypadku uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego przez NLPZ spironolakton może hamować procesy naprawcze śluzówki przewodu pokarmowego poprzez hamowanie włóknienia, przy jego skojarzeniu z NLPZ wzrasta ryzyko krwawienia
stosowanie antagonistów receptora H ₂	leki te nie zapobiegają gastropatii wywołanej przez NLPZ, mogą natomiast redukować objawy tego uszkodzenia
stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP)	skojarzenie NLPZ + IPP wykazuje efekt profilaktyczny w zapobieganiu gastropatii, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia enteropatii; IPP hamują wchłanianie NLPZ, które są słabymi kwasami i wymagają do wchłaniania niskiego pH
przyjmowanie więcej niż jednego NLPZ stosowanego systemowo	skojarzenie NLPZ nie poprawia ich efektu przeciwbólowego i przeciwzapalnego, natomiast zasadniczo zwiększa ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego i wątroby; należy ograniczyć stosowanie NLPZ dostępnych bez recepty

ryzyko wykazano w przypadku piroksykanu. Warto zaznaczyć, że piroksykan nie powinien być stosowany w terapii bólu z uwagi na jego bardzo wysokie ryzyko nefrotoksyczności wynikające z ponad 40-godzinnego okresu półtrwania. W przypadku aceklofenaku należy zaznaczyć, że jest to prolek, który działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe wykazuje po zmetabolizowaniu m.in. do diklofenaku.

Nie bez znaczenia są także interakcje NLPZ i pozostałych analgetyków nieopiodowych z innymi lekami, których konsekwencją może być wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego. Warto pamiętać, że duża część z nich to interakcje farmakokinetyczne. W tabeli 4 zebrano istotne informacje dotyczące metabolizmu wątrobowego NLPZ i ich wpływu na aktywność poszczególnych izoenzymów cytochromu P450. Ich znajomość umożliwia skuteczne zapobieganie niekorzystnym interakcjom w tej grupie leków [4–7].

Pacjent z OA to najczęściej pacjent z wielochorobowością, która indukuje wielolekowość. Nie wolno zatem zapominać o interakcjach NLPZ z innymi lekami, których konsekwencją może być krwawienie z przewodu pokarmowego. Najważniejsze interakcje zebrano w tabeli 5 [1–3].

Jednym z najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej połączeń leków jest skojarzenie NLPZ i inhibitorów pompy protonowej (IPP). Istnieje dość powszechne przekonanie, że wdrożenie terapii NLPZ wymaga automatycznie zastosowania IPP.

Co więcej, myśląc o gastroprotekcji, nie pamiętamy o potencjalnych niepożądanych interakcjach, jakie mogą zachodzić podczas stosowania IPP. Bezspornie IPP, podnosząc pH w żołądku, zmieniają warunki wchłaniania wielu leków, co należy rozważyć przy podejmowaniu decyzji o ich stosowaniu. Ze względu na działania niepożądane zaleca się korzystanie z IPP wybiórczo u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego. Nie ma natomiast wskazań do stosowania IPP u pacjentów w młodym wieku, bez wywiadu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy czy krwawienia z przewodu pokarmowego, przy dobrej tolerancji NLPZ w przeszłości i krótkim czasie terapii, a także podczas przyjmowania „bezpieczniejszych” preparatów NLPZ.

Leki z grupy NLPZ są w większości słabymi kwasami i mogą bezpośrednio uszkadzać śluzówkę żołądka. Ponadto poprzez zahamowanie produkcji prostaglandyn uszkadzają naturalną barierę ochronną, upośledzają podśluzówkowy przepływ krwi, powodując powstanie nadżerek i owrzodzeń w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy. Proces ten jest nasilany przez zmniejszenie wydzielania śluzu i wodorowęglanów. Większość NLPZ to słabe kwasy, które w kwaśnym pH żołądka są niezdysocjowane i dobrze penetrują do komórek przez błony komórkowe. W komórkach pH wynosi ok. 7,4 – przy tej wartości NLPZ ulegają dysocjacji, co uniemożliwia im opuszczenie komórki, w której zaburzają procesy energetyczne, co czyni ją bardziej podatną

Tabela 4. Metabolizm wątrobowy analgetyków nieopiodowych oraz ich wpływ na aktywność izoenzymów cytochromu P450

Analgetyk nieopiodowy	Metabolizm wątrobowy CYP	Izoenzym cytochromu P450 ulegający inhibicji CYP
celekoksyb	2C9, 3A4	2D6, 2C8
diklofenak	2C9, 3A4	2C9, 2E1, 3A4
etorykoksyb	3A4	
ibuprofen	2C9, 2C19	2C9
indometacyna	2C9, 2C19	2C9, 2C19
ketoprofen, deksketoprofen	sprzęganie	
kwas mefenamowy	2C9	2C9
meloksykam	2C9, 3A4	
metamizol	hydroliza do 4-N-metyloantypiryny	3A4
naproksen	1A2, 2C9	
nimesulid	2C9, koniugacja z kwasem glukuronowym	
paracetamol	1A2, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4	3A4
kwas tolfenamowy	koniugacja do nieaktywnych metabolitów	

Tabela 5. Najważniejsze interakcje niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z innymi lekami, których konsekwencją może być wzrost ryzyka krwawień

Lek (grupa leków) lub suplement diety	Istotne wnioski kliniczne
glikokortykosteroidy	najmniejsze ryzyko krwawienia przy skojarzeniu z NLPZ dla deksametazonu, największe dla hydrokortyzonu
inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)	w przypadku konieczności stosowania z NLPZ należy jednocześnie podać pantoprazol, dekslanzaprazol lub rabeprazol – te inhibitory pompy protonowej (IPP) mają najniższe ryzyko interakcji farmakokinetycznych z lekami przeciwdepresyjnymi; SSRI charakteryzują się różnym stopniem powinowactwa do transportera serotoniny, co jest przyczyną niejednorodnego ryzyka w tej grupie leków
inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)	w przypadku konieczności stosowania z NLPZ należy jednocześnie podać pantoprazol, dekslanzaprazol lub rabeprazol – te IPP mają najniższe ryzyko interakcji farmakokinetycznych z lekami przeciwdepresyjnymi
nicergolina	nicergolinę należy odstawiać na czas stosowania NLPZ
pentoksyfilina	szczególnie ostrożnie łączyć z NLPZ o długim okresie półtrwania na obwodzie
kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwplatekcyjnych	deksketoprofen i ketoprofen nie indukują niekorzystnych interakcji z kwasem acetylosalicylowym stosowanym w dawkach przeciwplatekcyjnych
pochodne tienopirydyny – kłopidogrel, tiklopidyna	z uwagi na ryzyko interakcji farmakokinetycznych należy unikać ich jednoczesnego stosowania z diklofenakiem, aceklofenakiem, ibuprofenem, indometacyną, acemetacyną
tikagrelor, cilostazol	nie stosować z diklofenakiem i aceklofenakiem
doustne leki przeciwzakrzepowe – acenokumarol, warfaryna, rywaroksaban, apiksaban, dabigatran	z uwagi na ryzyko interakcji farmakokinetycznych należy unikać jednoczesnego stosowania rywaroksabanu i apiksabanu z diklofenakiem i aceklofenakiem; pacjenci przyjmujący warfarynę i acenokumarol nie powinni stosować z grupy analgetyków nieopiodowych paracetamolu (nie jest NLPZ); w przypadku przyjmowania warfaryny i konieczności zastosowania IPP nie należy podawać omeprazolu i esomeprazolu ze względu na znaczne ryzyko interakcji farmakokinetycznej i wzrost ryzyka krwawienia
suplementy diety i leki roślinne zawierające wyciągi z miłorzębu japońskiego, żeń-szenia oraz palmy sabalowej	bezwzględnie unikać stosowania NLPZ z preparatami z miłorzębu japońskiego, znaczne ryzyko krwawienia

na uszkodzenie [1, 2]. Opisane zjawisko nazywamy „efektem pułapki jonowej”, odgrywa ono również istotną rolę w uszkodzeniu śluzówki przewodu pokarmowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają ilość wydzielanego kwasu w żołądku, jednak z uwagi na to, że zmniejszeniu objętości nie towarzyszy zmniejszenie stężenia jonów wodorowych, ma on większą aktywność erozyjną. Leki te mogą być także przyczyną występowania enteropatii i krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Na podstawie badań z wykorzystaniem kapsułki endoskopowej wykazano, że nawet małe dawki NLPZ mogą wywoływać nadżerki i owrzodzenia w jelicie cienkim, które zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań, w tym krwawień. Należy pamiętać, że stosowanie IPP jako „osłony” przewodu pokarmowego przed działaniem NLPZ może poprzez indukowanie dysbiozy w jelicie nasilać toksyczne działanie NLPZ i jest uznanym niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia enteropatii [2].

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych należy przyjmować NLPZ z pokarmami, jednak takie postępowanie istotnie spowalnia absorpcję leku i wystąpienie efektu przeciwbólowego [1, 2]. Leki z grupy NLPZ należy popijać dużą ilością płynów, co zmniejsza ich działanie drażniące. Podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i IPP osiągamy wprawdzie protekcję śluzówki przewodu pokarmowego, lecz z uwagi na podniesienie pH może się zmniejszać wchłanianie NLPZ, co w konsekwencji może się przekładać na efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny.

Ze względu na istotną możliwość indukowania przez połączenie NLPZ i IPP dysbiozy, która wtórnie zwiększa ryzyko wystąpienia enteropatii, warto się zastanowić nad podaniem dodatkowo probiotyków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia tego powikłania [3]. Szczególne znaczenie w tym wskazaniu mają probiotyki zawierające *Saccharomyces boulardii* (SB). Liczne badania, w których wykorzystano ten szczep probiotyczny, potwierdziły jego skuteczność

w zapobieganiu i leczeniu biegunki poantybiotykowej, infekcji o etiologii *Clostridium difficile*, w infekcjach wywołanych przez *Helicobacter pylori*, a także w różnych innych postaciach biegunek. Wykazano, że jednym ze wskazań do suplementacji probiotykami zawierającymi SB może być profilaktyka polekowej dysbakteriozy, powstającej w konsekwencji terapii skojarzonej NLPZ + IPP. Warto pamiętać, że stosowanie NLPZ prowadzi do zaburzenia ilości, czynności oraz składu mikroflory jelitowej [3, 4]. W efekcie dochodzi do aktywacji odpowiedzi immunologicznej oraz do nasilonej kolonizacji jelita cienkiego bakteriami Gram-ujemnymi. Bakterie te mogą uwalniać z powierzchni błon komórkowych lipopolisacharydy, co z kolei indukuje nadekspresję receptora TLR4 na powierzchni enterocytów [4]. W wyniku tej reakcji dochodzi do rekrutacji neutrofilów, uwolnienia prozapalnych cytokin oraz sekrecji enzymów proteolitycznych z następczym uszkodzeniem błony śluzowej jelit. Konsekwencją opisanych procesów jest zmiana strukturalna i funkcjonalna bariery jelitowej. Zmiany te mogą być przyczyną translokacji mikroorganizmów z jelita do krwiobiegu, co nasila stan zapalny i zwiększa ryzyko zakażeń. Dysbioza indukowana przez połączenie NLPZ z IPP powoduje zmniejszenie syntezy białek zonuliny i okludyny, które wpływają na funkcjonowanie połączeń ścisłych w jelitach [4–6]. Zmniejszenie syntezy tych białek powoduje funkcjonalne uszkodzenie integralności jelita i w konsekwencji przenikanie przez nie wielu antygenów, co wtórnie dodatkowo aktywuje odpowiedź zapalną. Konsekwencją tych zmian mogą być powikłania, najczęściej w postaci perforacji, zwężenia jelita i hipoalbuminemii [6]. Uszkodzenie jelita może skutkować mikrokrwawieniami, które z kolei indukują niedokrwistość. Niedokrwistość jest szczególnie istotna, gdy pacjent przyjmuje naproksen, który z uwagi na swój efekt przeciwplatekcyjny częściej niż inne NLPZ może wywoływać to powikłanie [4, 6].

Jak już wspomniano, istnieją dowody, że IPP mogą nasilać działania niepożądane NLPZ i kwasu acetylosalicylowego stosowanego w dawkach przeciwplatekowych na struktury jelita cienkiego. U pacjentów przyjmujących takie skojarzenie leków częściej stwierdza się nadżerki i owrzodzenia w jelitach [5]. Dodatkowym niezależnym czynnikiem ryzyka ich wystąpienia jest stosowanie antagonistów receptora H₂, tym bardziej że leki te wywołują zmiany w metabolizmie kwasów żółciowych, wykazując działanie toksyczne na błonę śluzową jelita. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą hamować

procesy fosforylacji i oddychania komórkowego w mitochondriach, co zwiększa podatność jelita na uszkodzenie [1, 2, 4]. W dostępnych badaniach wykazano, że iloraz szans uszkodzenia jelita cienkiego po dołączeniu IPP do NLPZ wynosi ponad 5 [1, 4].

Przewlekłe stosowanie IPP może prowadzić do przerostu bakteryjnego i wystąpienia objawów klinicznych. Jednym z elementów modulacji mikroflory jelitowej zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu enteropatii polekowej jest stosowanie probiotyków, które wykazują efekt cytoprotekcyjny [3, 7].

W badaniach wykazano, że u pacjentów przyjmujących NLPZ i IPP w połączeniu z SB zmiany w jelitach goją się szybciej w porównaniu z grupą kontrolną, w której nie podawano probiotyków. Zastosowanie probiotyków zawierających bifidobakterie lub SB hamuje niekorzystny wpływ NLPZ i IPP na florę jelitową [3, 7]. W związku z tym należy zastanowić się nad zasadnością dołączania probiotyków do NLPZ oraz IPP.

Mechanizm działania probiotyków zawierających SB jest złożony. Warto pamiętać, że SB jest niepatogennym drożdżakiem, opornym zarówno na wpływ żółci, jak i niskiego pH. Wykazuje działanie przeciwdrobnoustrojowe głównie poprzez stabilizację błony jelitowej, zwłaszcza połączeń ciasnych, które mogą ulegać uszkodzeniu w trakcie stosowania NLPZ. Dodatkowo SB zmniejsza przyleganie bakterii do nabłonków przewodu pokarmowego, przez co przyczynia się do stabilizacji ekosystemu jelit, którego skład i funkcjonowanie mogą być naruszone z powodu stosowania NLPZ oraz IPP [7]. *Saccharomyces boulardii* wykazują również istotne działanie metaboliczne realizowane poprzez stymulację wytwarzania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które z kolei normalizują czynność kolonocytów [7]. Nie bez znaczenia jest też troficzne działanie w stosunku do jelit probiotyków zawierających SB, które wynika ze stymulacji wytwarzania poliamin oraz disacharydaz jelitowych. Profil efektu farmakodynamicznego tych probiotyków dopełnia modulacja odpowiedzi immunologicznej poprzez pobudzanie syntezy przeciwciał, produkcję cytokin, a także poprzez wpływ na aktywność limfocytów [7].

Zalecaną dawką do stosowania doustnego podczas przyjmowania NLPZ oraz IPP jest 500–1000 mg na dobę [7]. Probiotyki z SB są bezpieczne i dobrze tolerowane. W literaturze opisano przypadki fungemii u pacjentów, którzy przyjmowali SB. Szacowana częstość tego powikłania wynosi 1/5,6 mln osób przyjmujących SB. W celu ograniczenia ryzyka jego

wystąpienia zaleca się ograniczenie stosowania SB u pacjentów z neutropenią, niedoborami odporności, z założonym cewnikiem naczyniowym oraz u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym. Odpowiednie informacje znajdują się w komunikacie bezpieczeństwa dotyczącym tego produktu leczniczego [1, 7].

Dostępne dane na temat jednoczesnego stosowania NLPZ oraz IPP wskazują, że połączenie to w istotny sposób narusza ekosystem jelit. Stosowanie w takich przypadkach probiotyków zawierających SB może redukować powstałą dysbiozę.

Na łamach czasopisma „Alimentary Pharmacology and Therapeutics” ukazała się praca, której autorzy dokonali przeglądu piśmiennictwa i przeprowadzili metaanalizę w celu określenia skuteczności poszczególnych strategii zapobiegania gastroenterologicznym działaniom niepożądanym NLPZ. Autorzy poszukiwali badań z randomizacją dotyczących tego zagadnienia w bazach Medline, Embase i Cochrane Library. Ostatecznie w analizie uwzględniono 82 badania, które obejmowały 125 053 osoby. Wykazano, że stosowanie selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2) w połączeniu z IPP stanowi najbezpieczniejszą strategię leczenia NLPZ. Nieco mniej bezpieczna jest terapia samym lekiem z grupy inhibitorów COX-2, która jednak przewyższa pod względem bezpieczeństwa stosowanie nieselektywnego inhibitora cyklooksygenazy, nawet

w połączeniu z IPP. Wszystkie wymienione wyżej strategie (inhibitor COX-2 + IPP, tylko inhibitor COX-2 i nieselektywny inhibitor cyklooksygenazy + IPP) rzadziej powodują gastroenterologiczne działania niepożądane niż stosowanie nieselektywnego inhibitora cyklooksygenazy bez IPP [6, 7].

Piśmiennictwo

1. Lanas A (red.). NSAID and Aspirin: Recent Advances and Implications for Clinical Management. Springer International Publishing, Switzerland 2016.
2. Malec-Milewska M, Woron J (red.). Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2017.
3. Woron J. Chory na nowotwór. Interakcje analgetyków i leków stosowanych w terapii objawów współtowarzyszących. Medical Education, Warszawa 2019.
4. Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Malone PM i wsp. Pharmacotherapy: Principles & Practice. Mc Graw Hill Education, New York 2019.
5. Rosenthal LD, Burchum JR. Pharmacotherapeutics for Advances Practice Providers, Elsevier, St Louis 2018.
6. DiPiro JT, Talbert LR, Yee GC i wsp. Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach. Mc Graw Hill Education, New York 2017.
7. Wirfs MJ. Prescribing Drug Therapy. Springer Publishing Company, New York 2019.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Woron
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10
31-531 Kraków
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl;
farmakologia.wpraktyce@woron.eu